

**Prevalencia del déficit de vitamina D y su
relación con la expresión clínica de la Esclerosis
Múltiple y Neuromielitis óptica en Bogotá**

Paola Andrea Ortiz Salas

Asesores
Alberto Vélez
José Bareño

Universidad del Rosario
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad CES
Facultad de Medicina

Maestría en Epidemiología

Bogotá D.C, 28 febrero 2017

**Prevalencia del déficit de vitamina D y su
relación con la expresión clínica de la Esclerosis
Múltiple y Neuromielitis óptica en Bogotá**

Paola Andrea Ortiz Salas

Asesores
Alberto Vélez
José Bareño

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
UNIVERSIDAD CES
Facultad de Medicina

Trabajo de investigación para optar al título de
MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA

Bogotá D.C, 28 febrero 2017

CONTENIDO

1.	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	7
1.1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
1.2	JUSTIFICACIÓN	8
1.3	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
2.	MARCO TEÓRICO	10
2.1	GENERALIDADES	10
2.1.1	Vitamina D.....	12
2.1.2	Factores que determinan la Vitamina D 14	
2.1.3	Vitamina D en enfermedades desmielinizantes	18
3.	OBJETIVOS.....	23
3.1	OBJETIVO GENERAL:.....	23
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	23
4.	METODOLOGÍA	25
4.1	ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN.....	25
4.2	TIPO DE Y DISEÑO DE ESTUDIO:.....	25
4.3	POBLACIÓN OBJETIVO O UNIVERSO:	26
4.4	DISEÑO MUESTRAL	26
4.5	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:	27
4.6	TABLA DE VARIABLES	28
4.7	CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	31

4.8	TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	32
4.8.1	Proceso de obtención de la información. 32	
4.9	TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.	33
5.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	36
6.	RESULTADOS	37
7.	DISCUSIÓN	45
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

RESUMEN

Introducción: La hipovitaminosis D es un reciente factor de riesgo en Esclerosis Múltiple, Neuromielitis óptica y espectro de Neuromielitis óptica, dado que se ha relacionado con desarrollo y progresión de estas enfermedades. El objetivo es determinar la prevalencia del déficit de vitamina D en pacientes con esclerosis múltiple y neuromielitis óptica y su relación con la expresión clínica.

Materiales y Métodos Estudio de Prevalencia analítica donde se tomaron todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Esclerosis Múltiple por criterios de McDonald, Neuromielitis óptica y espectro de Neuromielitis óptica que asisten a 3 centros de hospitalización y/o consulta de neurología de Bogotá, entre de enero de 2014 a diciembre 2016.

Resultado: El 71% de los pacientes con estas enfermedades tienen déficit de vitamina D, con 26.8 ± 6.1 ng/ml. No se encontró diferencia significativa entre la hipovitaminosis y tiempo (años) con la enfermedad desmielinizante ($p=0.55$) ni con la severidad de la enfermedad determinada por puntaje de discapacidad según EDSS ($p=0.34$). Tampoco se encontró factores que influyeran sobre la prevalencia de la hipovitaminosis (tiempo de exposición, uso de bloqueador solar, tipo de piel).

Conclusión: Pacientes con esclerosis múltiple y neuromielitis óptica de Bogotá tienen déficit de vitamina D, sin embargo, no encontramos relación con las variables clínicas de la enfermedad.

Palabras claves: Vitamina D, Esclerosis múltiple, Neuromielitis óptica, Espectro de Neuromielitis óptica, Progresión. Latitud.

ABSTRACT

Introduction: The hypovitaminosis D is a recent risk factor in multiple sclerosis, optic neuromyelitis and spectrum of optic neuromyelitis, since it has been associated with the development and progression of these diseases. The objective to determine the prevalence of vitamin D deficiency in multiple sclerosis and optic neuromyelitis and its relationship with the clinical.

Materials and Methods: Observational cross-sectional study, in which all patients older than 18 years with a diagnosis of Multiple Sclerosis with criteria of McDonald, optic neuromyelitis and optic neuromyelitis spectrum were enrolled, attending 3 centers of hospitalization and/or neurology consultation in Bogotá, between January 2014 to December 2016.

Outcome: It was found that 71% of patients with these diseases had vitamin D deficiency, with 26.8 ± 6.1 ng / ml. No significant difference was found between hypovitaminosis and time (years) with demyelinating disease ($p = 0.55$) or disease severity as determined by EDSS score ($p = 0.34$), as well as factors that may influence its Prevalence (time of exposure, sunscreen and skin type).

Conclusion: Patients with multiple sclerosis and optic neuromyelitis in Bogotá have vitamin D deficits, however, we did not find any relation with the clinical variables of the disease.

Keywords: vitamin D, multiple sclerosis, Neuromyelitis Optica Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, progression, latitude.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades desmielinizantes como la Esclerosis Múltiple (EM) y neuromielitis óptica (NMO), son enfermedades que tienen una distribución mundial, con mayor frecuencia en Europa y América del Norte, sin embargo, en los últimos años se ha documentado una mayor prevalencia en Latino América, por lo que cada vez hay mayor interés por conocer si su presentación clínica es similar a la de aquellos países.

Estas enfermedades afectan a personas jóvenes, 20-40 años, generando gran discapacidad, por que producen secuelas motoras, de la marcha, esfínteres, visuales, entre otras, generando altos índices de morbilidad entre las personas en edad productiva.

La mayor parte de la investigación se ha dirigido en encontrar los diferentes factores que influyen para que esta se desarrolle; se han documentado al menos factores genéticos, medio ambientales e infeccioso, no todos modificables.

La hipovitaminosis D es un reciente factor de riesgo en Esclerosis Múltiple, Neuromielitis óptica y espectro de Neuromielitis óptica, dado que se ha

relacionado con desarrollo y progresión de estas enfermedades (1,2).

La presencia de esta hipovitaminosis podría ser modificable con la suplencia de vitamina D oral, sin embargo, esta es influenciada por factores étnicos, uso de filtro solar, exposición solar y la latitud, por lo cual no en todos los países tiene la misma prevalencia. Todos los datos que tenemos de hipovitaminosis son de Europa y América del Norte.

1.2 JUSTIFICACIÓN

No se han encontrado estudios hechos con pacientes de Latinoamérica, por lo que no conocemos si los pacientes con estas enfermedades tienen la misma prevalencia de déficit de vitamina D que los países de Europa y América del Norte. El único estudio que más se asemeja a nuestra población fue hecho con personas hispanas con EM que vivían en Estados Unidos, donde encontraron niveles más bajos de vitamina D, en comparación con personas de raza blanca (2).

Estudios en afroamericanos no han encontrado relación de discapacidad por estas enfermedades y déficit de vitamina D, por lo que se ha planteado si puede haber una diferencia según la etnia, dado que la exposición solar es la principal fuente de vitamina D, pero en las personas de piel oscura es menos eficiente.

Este estudio aportará datos de prevalencia de déficit de vitamina D en nuestros pacientes, así como, los posibles factores que pueden influir en su presencia. Una vez determinada esta hipovitaminosis, nos permitirá evaluar si hay correlación entre esta con alguna variable clínica de la enfermedad que pueda modificar su historia natural.

Con todos estos datos, empezaremos a tener información de nuestra región y así ayudar en la decisión de incluir esta medición como parte de los estudios de rutina en pacientes con estas enfermedades en nuestras instituciones

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con esclerosis múltiple y neuromielitis óptica y su relación sobre la expresión clínica de estas enfermedad, en pacientes que viven en Bogotá?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 GENERALIDADES

El principal papel de la vitamina D es el de regular la homeostasis ósea y el metabolismo del calcio, pero también es crucial en algunos procesos del sistema inmunitario y por lo tanto juega un papel importante en las enfermedades mediadas por autoinmunidad, como la esclerosis múltiple (MS), lupus eritematoso sistémico (LES) y más recientemente en neuromielitis óptica (NMO) y espectro de NMO (1, 3).

La vitamina D suprime la proliferación y diferenciación de células B disminuyendo la secreción de inmunoglobulinas; afecta la proliferación y maduración de células T para disminuir el número de células T con fenotipo Th1 y Th17 y también induce a las células T reguladoras para disminuir la producción de citoquinas inflamatorias, tales como la interleucina (IL) -17 y la IL-21 (1).

La EM es una enfermedad inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central (SNC)

con una prevalencia en Suramérica de 1.48 a 17.1/100.000 habitantes (4) Su expresión clínica es bajo dos formas principales: la forma de inicio en brotes y la forma de inicio progresivo, aunque tras la forma de inicio en brotes puede aparecer una fase progresiva de la enfermedad. Hasta la fecha se han descrito múltiples factores que pueden influir en su desarrollo, como son factores genéticos, ambientales (virus Epstein Barr, latitud, etc.) y probables agentes microbiológicos (4).

En la NMO también hay un compromiso inflamatorio del SNC, caracterizada por severos ataques de neuritis óptica y mielitis con lesiones longitudinalmente extensas con la presencia de anticuerpos antiacuoparina 4. Su prevalencia no está claramente establecida y lo reportado a la fecha es entre 0.5 hasta 4.4/100.000 habitantes. El espectro de NMO, incluye formas limitada o iniciales de NMO (primer ataque de mielitis longitudinalmente extensa o recurrente o neuritis óptica bilateral) quienes tienen un alto riesgo para un futuro ataque. También comprende lesiones cerebrales, diencefálicas, de tallo y pueden ser seropositivas para los anticuerpos o seronegativas y coexistir con otras enfermedades autoinmunes (Lupus Eritematoso sistémico, Síndrome Sjogren, Miastenia Gravis (4, 5).

Dado que son enfermedades con alta discapacidad, actualmente los estudios están encaminados en los

factores que influyen en el desarrollo, progresión o severidad de la enfermedad.

2.1.1 Vitamina D

Para entender el posible efecto de la vitamina D sobre estas enfermedades hay que recordar desde lo que es la vitamina, de donde se obtiene y como se puede suplementar. La vitamina D es una vitamina liposoluble, puede tener una fuente exógena y endógena. La fuente exógena de vitamina D₂, (ergocalciferol) o D₃ (colecalfiferol), que solo difieren en las cadenas laterales, provienen de los pescados grasos como las anguilas, arenques, jurel, atún, bonito, congrio, salmón, anchoas, caviar, bacalao seco y los aceites de pescado. En menor proporción le leche, la yema de huevo y las margarinas, tienen vitamina D₂ o D₃ (1, 6-8).

La piel, es la principal fuente de vitamina D a través de la exposición a la luz solar. Durante la exposición solar, 7-dehidrocolesterol (7-DHC o provitamina D₃), –el inmediato precursor del colesterol– absorbe las radiaciones solares con energía entre 290 y 315 nm (radiación ultravioleta B o UVB), la cual causa la transformación de 7-DHC a provitamina D₃. Una vez formada, la provitamina D₃ sufre una isomerización inducida térmicamente por un período de pocas horas y se transforma en vitamina D₃ (Colecalfiferol) (9).

La vitamina D₃ es transportada al hígado, donde se produce su conversión a 25-hidrocicolecalciferol (25(OH)D) por la 25-hidroxilasa y posteriormente se produce la hidroxilación en los riñones por la 1 α -hidroxilasa y se genera la 1,25(OH) 2D₃, es decir, la forma biológicamente activa de la vitamina D (calcitriol) (9, 10).

El 25-hidrocicolecalciferol o calcidiol funciona principalmente como una forma de almacenamiento y transporte para el metabolito activo. Se han identificado numerosos factores que inhiben o estimulan la actividad de la 1 α -hidroxilasa renal; pero esta regulación está estrechamente asociada a los requisitos fisiológicos, principalmente por la paratohormona (PTH) que incrementa la actividad de la enzima. Por ello, resulta evidente, que la 1,25(OH) 2D₃ no es una vitamina sino una verdadera hormona porque se produce en el organismo y se mantiene bajo un estricto control fisiológico (11, 12).

La dieta es pobre como fuente de vitamina D, provee solo 40 – 400 UI por alimento, mientras que la exposición UVB corporal durante 20 minutos para una persona de piel clara durante los meses de verano produce al menos 10000 UI (1), sin embargo, pacientes con mayor pigmentación, edad, el uso de bloqueadores, zonas urbanas (edificaciones) y factores medio ambientales reducen fuerza de los rayos UVB que alcanza la superficie de la tierra (por

ejemplo, la temporada de invierno, la alta latitud, la contaminación, la cobertura de nubes y los niveles de ozono, contribuyen a reducir la producción de colecalciferol hasta el punto en el que la dieta podría convertirse en el principal fuente (10).

2.1.2 Factores que determinan la Vitamina D.

La cantidad de radiación UVB que llega a la biosfera, depende de la longitud de onda y la cantidad de ozono que deben atravesar los rayos a través de la atmósfera; a su vez está en función de la oblicuidad y penetrancia de los rayos y depende de la latitud, estación climática y hora del día (9, 10).

Se ha visto que un incremento en el ángulo de penetrancia ya sea por la rotación diaria de la tierra o por incremento de la distancia norte o sur del Ecuador, cambia el espectro de distribución de la longitud de onda de los rayos solares teniendo longitud de onda más amplia por la mayor absorción atmosférica de los rayos de longitud de onda corta. Adicionalmente, la efectividad de la síntesis cutánea de vitamina D₃, está determinada por la pigmentación de la piel, dado que la melanina absorbe eficientemente los rayos UVB, actuando como protector solar (9). El efecto de la melanina ha sido valorado de acuerdo a la latitud y calculando el tiempo máximo necesario para simular la máxima formación de previtamina D (13).

Debido a que el pigmento melanina en la piel humana absorbe UVB, las personas de raza negra tienen concentraciones de 25-hidroxivitamina D más bajas que los blancos, y con frecuencia tienen deficiencia de vitamina D. Cuando personas de raza negra y caucásicos fueron expuestos a la misma cantidad de radiación solar simulada, se encontró una pequeña cantidad de vitamina D3 en la sangre de las personas de raza negra, comparado con los niveles significativamente mayores en las personas caucásicas. (14, 15) Con estos hallazgos, también se pudo determinar el umbral de síntesis de vitamina D para caucásicos y personas de raza negra siendo para estas 1.8% mayor que para las personas caucásicas (0.8%) (14).

El uso de protectores solares, por ejemplo, con un factor de protección 8, reduce la producción cutánea de vitamina D3 en un 97.5%. (16) Otro factor que disminuye la concentración de 7-DCH en la epidermis, está relacionado con la edad: una persona de 70 años o más, produce menos del 30% de vitamina D cuando se expone a la misma exposición solar que una persona joven; es decir una persona de 70 años, produce la cuarta parte menos que un joven de 20 años (17-19).

Una baja exposición a la luz del solar o una mala absorción intestinal, pueden ser factores que contribuyen a un déficit de vitamina D, que se conoce como hipovitaminosis D, pero lo que no se

ha demostrado es una intoxicación por vitamina D, por una excesiva exposición a la luz en las zonas tropicales, ni en los huesos se ha logrado demostrar, las razones son que una vez se forma la provitamina D₃, la acción de las radiaciones solares ultravioleta B, esta se transforma en productos biológicos inertes como el Lumisterol y el Taquisterol. Además, la previtamina D₃ que se origina en la piel y se transforma en vitamina D₃ y la vitamina D₃ que se genera por los alimentos se fotoisomeriza a suprasterol 1, suprasterol 2 y 5, 6 trans-vitamina D₃ (8).

Al metabolizarse la vitamina D, esta es dihidroxilada y se hace un poco más hidrofílica y la hormona sigue siendo lipofílica y por ello actúa como si fuese una hormona esteroidea teniendo un mecanismo de acción similar a los estrógenos, glucocorticoides, hormona tiroidea, es decir, las células blancas para la vitamina D, contienen un receptor nuclear para la vitamina D (VDR); para la 1,25(OH)₂D₃, este receptor tiene una afinidad 1000 veces mayor para unirse a la 1,25(OH)₂D₃, comparada con la 25(OH)D y de otros metabolitos dihidroxilados de la vitamina D. Al interactuar la 1,25(OH)₂D₃ con el VDR, causa activación de la transcripción de genes específicos, produciendo la estimulación de respuestas biológicas, algunas de estas funciones aún no se conocen, pero sí se conoce que el VDR forma un complejo con el receptor X del ácido retinoico (RXR) y se conforma un complejo

heterodimérico con la 1,25(OH)₂D₃. Una vez que se conforma este complejo heterodimérico (1,25(OH)₂D₃-VDR-RXR) se fosforila el VDR e interactúan con los elementos de respuesta de la Vitamina D (VDRE), ocasionando un aumento o una inhibición de los genes de la respuesta de la vitamina D, como la 25(OH)/D-24-hidroxilasa. (20-22) La estructura del receptor de la vitamina D (VDR) está conformada por nueve exones, la cual tiene un dominio unido al DNA en la región N-terminal y un dominio que se une a la hormona en la región C-terminal (22) Agonistas VDR han sido recientemente identificados como potentes moduladores inmunes capaces de inhibir la respuesta inmune mediada por Th1. En consecuencia, las alteraciones genéticas del gen VDR podría dar lugar a defectos importantes en la activación de genes, lo que afecta el metabolismo del calcio, la proliferación celular y pueden contribuir a aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes (21).

El VDR está presente en todas las membranas celulares. La vida media de la 25 (OH)D es larga, entre 20 – 60 días. Por lo tanto, 25 (OH)D es una medida integrada de la vitamina D derivada de la exposición tanto UVB y la dieta. La mayoría de los ensayos de laboratorio no discriminan entre las formas de 25 (OH)D derivados de colecalciferol y ergocalciferol, éste suele ser un componente menor, ya que las fuentes naturales de ergocalciferol son

escasos y son catabolizados más rápidamente que colecalciferol. No existe consenso general en el valor normal de 25(OH) D, usualmente se ha situado el límite inferior entre 16 y 20 ng/mL, sin embargo, recientemente se ha considerado que el valor mínimo deba ser es de 32 ng/mL, luego de observar algunas alteraciones multisistémicas en pacientes con valores por debajo de este nivel. (23, 24) El valor normal de 25 (OH) D se estima a partir del límite por debajo del cual la PTH empieza a elevarse producto de un mecanismo fisiológico compensador (8).

Vale la pena destacar que algunos autores describen las concentraciones en nmol/l, por lo que se puede encontrar que concentraciones superiores a 50 nmol/L se han considerado adecuadas, la evidencia sugiere que un mínimo de 75 nmol / L de 25 (OH)D, y tal vez más de 90 nmol/L , es óptima. Las exposición al sol más la ingesta de suplementos diarios de 1000 a 4.000 UI de colecalciferol aumentaría 25 - hidroxivitamina D a más de 75 nmol / L en la mayoría de las personas (10).

2.1.3 Vitamina D en enfermedades desmielinizantes

Estudios epidemiológicos han descrito que la prevalencia de EM y NMO, varía geográficamente, en EM hay una relación con altas latitudes y por lo

tanto con una menor exposición del sol. (25, 26) La mayoría de estudios de prevalencia de déficit de vitamina D se han realizado en mujeres postmenopáusicas, pero aproximadamente hay 1 billón de personas (población general) a nivel mundial que tienen deficiencia o insuficiencia. (1).

El estudio National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) en el 2005 encontró que el 41.6% de los americanos adultos tenían niveles insuficientes de vitamina D (25). Se ha estimado que casi un 80% de jóvenes adultos de E.U. y Europa tendrían niveles séricos de vitamina D por debajo de 100 nmol/l.(27) En EM se ha reportado que el 86.6% tenían deficiencia (28) y 47/51 pacientes (92.1%) en espectro de NMO (29).

Un estudio realizado en pacientes hispanos con EM, encontró mayor deficiencia de vitamina D y no varió con la temporada o la discapacidad física en contraste con los blancos, por lo cual podría haber factores que influyen en los niveles de vitamina D y posiblemente los requerimientos de vitamina D puede variar según el origen étnico. Los futuros estudios deben incluir medidas de otros factores como la dieta, la exposición al sol, la salud ósea y la existencia de comorbilidades como la diabetes y el síndrome metabólico, los cuales son más comunes en los hispanos (2).

Los estudios actuales, se han encaminado en determinar si el tratamiento de la hipovitaminosis D

causa reducción en el riesgo de recaída, desarrollo y progresión de estas enfermedades. En un ensayo en pacientes con EM, 1000 UI de colecalciferol al día durante 6 meses aumentaron las concentraciones séricas del factor de transformación del crecimiento $\beta 1$, pero no se reportaron cambios significativos en otras citoquinas medidas (factor de necrosis tumoral, interferón gamma y la interleucina 13) (10).

En un reciente meta-análisis, se encontraron cinco estudios con un total de 129 pacientes con EM tratados con altas dosis de vitamina D y 125 controles. No se encontró asociación significativa entre el tratamiento con altas dosis de vitamina D y el riesgo de recaída de EM (OR 0,98; IC del 95%: 0,45 a 2,16), sin embargo, tenía limitaciones por las diferentes metodologías utilizadas (diferentes dosis y tipo vitamina D suplementada) (30).

En el estudio Fitzgerald K. de 1796 pacientes con EM tratados con interferón beta-1b y que tenían niveles mayores de 25(OH) vitamina D, tuvieron menores tasas de actividad en la resonancia magnética (31).

Cuando se compara el déficit de vitamina D en EM y NMO, se ha descrito concentraciones bajas en las dos enfermedades en comparación con las personas sanas ($p = 0,025$) (3). Ni el sexo ni la presencia de anticuerpos antiacuaporina, edad, número de recaídas o EDSS tenían correlación con el déficit de

vitamina D, solo se encontró correlación cuando las bandas oligoclonales estaban presentes en líquido cefalorraquídeo, probablemente a que esta promueve la autoinmunidad anti-mielina y esto podría dar lugar a aumento de células B autoreactivas en el compartimento intratecal y mayor número de bandas oligoclonales. Una modesta correlación entre los niveles séricos de 25(OH)D y duración de la enfermedad en NMO, sin embargo, en otros estudios no se ha documentado esto, lo cual puede ser por las diferencias étnico-geográficas.

La demostración de una asociación entre la vitamina D y NMO no implica necesariamente una relación causa-efecto, pero podría ser un marcador de enfermedad crónica en lugar de un factor causal (3).

En otro estudio con 51 pacientes con espectro de NMO, con anti-acuaporina 4 positivos y 204 controles sanos, se encontró que los niveles de 25 (OH)D fueron significativamente inferiores en los pacientes con espectro de NMO. No hubo diferencias entre los niveles de 25(OH)D en muestras de sangre tomadas en recaída o la remisión, y no hay asociación entre niveles de 25 (OH)D y la tasa de recaídas. Queda por determinar si los niveles bajos de vitamina D predisponen a NMO y/o modifican la progresión de la enfermedad, o son secundarios la limitada exposición al sol como resultado de la inmovilización, además, del uso de

glucocorticoides durante el curso de la enfermedad, que podrían estar asociados con niveles más bajos de 25(OH)D, como se observa en pacientes con LES (29).

Cuando se evalúa con que realizar la suplementación, la vitamina D2 es menos efectiva que la vitamina D3 para aumentar los niveles séricos de 25 (OH)D (30). Un estudio conducido por Trang et al. encontró que la vitamina D3, aumenta los niveles séricos de 25(OH)D 70% más que la vitamina D2 (32). Armas et al también encontró que la potencia de la vitamina D2 es menos de un tercio que la vitamina D3 y que la duración de la acción de la vitamina D2 es más corta que la vitamina D3 (33). Shayganejad et al. trató un grupo con calcitriol, la forma activa de la vitamina D, encontrando que el calcitriol tiene una alta potencia y estrecho ventana terapéutica más que la D2 y D3 (34).

En cuanto la dosis, se han utilizado desde 1000 UI hasta 280000 UI semanal. Sin embargo, Burton et al. encontró que el efecto de la vitamina D en la tasa de recaída, era con la suplementación de dosis muy altas (hasta 40,000 IU / día), pero una dosis de 1000 a 4000 UI al día para alcanzar un nivel sérico de > 99nmol / L, es seguro y puede reducir el riesgo de desarrollar de EM (35).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL:

Determinar la prevalencia de vitamina D en personas con Esclerosis Múltiple y Neuromielitis óptica y su relación sobre la expresión clínica de las enfermedades.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con enfermedades desmielinizantes.
- Determinar la prevalencia del déficit de vitamina D en EM y NMO y en cada una particular.
- Evaluar la asociación de déficit vitamina D con el tiempo de exposición solar al día, tipo de piel, actividad laboral, obesidad y el uso de filtro solar.

- Analizar la asociación de déficit de vitamina D con progresión clínica de la enfermedad determinado por el puntaje de la escala de discapacidad (EDSS).
- Determinar la asociación de déficit vitamina D y la positividad de bandas oligoclonales y antiacuaporina y el tratamiento.

4. METODOLOGÍA

4.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN.

Este estudio tiene un enfoque metodológico cuantitativo, dado que se hizo la recolección de datos a partir de una medición numérica de los niveles de vitamina D utilizando análisis estadísticos para buscar la asociación con la variables clínicas de la enfermedad, en un estudio con diseño de prevalencia analítica.

4.2 TIPO DE Y DISEÑO DE ESTUDIO:

Estudio descriptivo observacional, transversal de prevalencia analítico, multicéntrico que incluyó todos los pacientes con EM y NMO, que asistieron a 3 hospitales de Bogotá de IV nivel de atención, durante un periodo determinado (2014 a 2016) y se hizo la medición de los niveles de vitamina D junto con una evaluación neurológica en un solo momento y exploración de la asociación del déficit de vitamina D con las características clínicas de las enfermedades.

4.3 POBLACIÓN OBJETIVO O UNIVERSO:

Pacientes con diagnóstico confirmado de esclerosis múltiple por criterios de McDonald, neuromielitis óptica y espectro neuromielitis óptica de una población de Bogotá que asiste a 3 instituciones de cuarto nivel de complejidad.

4.4 DISEÑO MUESTRAL

Con programa Epidat 4.2, se hizo un cálculo de muestra para un tamaño poblacional finito de 200 pacientes, una proporción esperada de déficit de vitamina D 80% (según la literatura) (28, 29), nivel de confianza 95%, precisión 5%, lo cual da un tamaño de 111 pacientes. El número de pacientes de acuerdo a la frecuencia de presentación de cada enfermedad, 80% EM y 20% NMO y espectro, será 89 y 22, respectivamente.

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 P(1-P)}{d^2} \quad \text{corrección: } n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}}$$

4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Criterios de Inclusión:

Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico confirmado de esclerosis múltiple (según criterios diagnósticos de McDonald 2010), neuromielitis óptica (según criterios diagnósticos de Wingerchuck 2006) y espectro neuromielitis óptica (según criterios diagnósticos Internacional 2015), que asisten a Fundación Cardio infantil, Mederi e IPS Clínicos Bogotá, Colombia, entre enero 2014 a mayo 2016.

Criterios de exclusión:

- Nacionalidad no colombiana.
- Niveles de vitamina D tomados durante la recaída clínica de la enfermedad.

4.6 TABLA DE VARIABLES

Nombre	Definición	Escala	Codificación
Edad	Edad cumplida en años	Razón	Años cumplidos.
Sexo	Género de cada paciente	Nominal	1. Masculino 2. Femenino
Índice de masa corporal	Peso/Talla ²	Razón	Número
Actividad laboral	Ocupación que realiza durante el día.	Nominal	1. Hogar 2. Oficina 3. Campo 4. Varios
Exposición solar	Tiempo de exposición al sol	Ordinal.	1. <20 minutos al día 2. > 30 minutos
Hora de exposición	Hora del día en que realiza la exposición solar.	Nominal	1. Mañana 2. Tarde 3. Ambos
Habito de exposición solar	Es una práctica habitual el buscarla exposición solar, mínimo una vez al día, en un área corporal (brazos, piernas) sin protección.	Nominal	0. NO 1. SI
Uso de protección solar	Usa todos los días bloqueador solar con un filtro de mínimo 50	Nominal	0. NO 1. Si
Tipo de piel	Color de piel según clasificación Fitzpatrick.	Nominal	1. Tipo I Blanco, muy justo; pecas. Siempre se quema, nunca se broncea

Nombre	Definición	Escala	Codificación
			<p>2. Tipo II Blanco; justo. Por lo general se quema, se broncea con dificultad</p> <p>3. Tipo III color beige, muy común. A veces, quemaduras leves, poco a poco se broncea</p> <p>4. Tipo IV color beige con un tinte marrón, piel Mediterráneo de la raza caucásica. Rara vez se quema, se broncea con facilidad</p> <p>5. Tipo V color marrón oscuro. Muy raramente se quema, se broncea muy fácilmente</p> <p>6. Tipo VI Negro. Nunca se quema, se broncea muy fácilmente</p>
Diagnóstico de enfermedad	Definición de EM, NMO, espectro NMO.	Nominal	<p>1. EM RR</p> <p>2. EM primaria progresiva</p> <p>3. EM secundaria progresiva.</p>

Nombre	Definición	Escala	Codificación
			4. NMO 5. Espectro de NMO
Años con la enfermedad	Fecha del diagnóstico de la enfermedad, para calcular años de la enfermedad.	Razón	Fecha
Tratamiento inmunomodulador	Tratamiento crónico modificador de la enfermedad	Nominal	0. Sin tratamiento. 1. Interferon B1b (Betaferon) 2. Inteferon B1a (Avonex) 3. Inteferon B1a (Rebif) 4. Acetato de glaitaramer 5. Teriflunoamida 6. Fingolimod 7. Natalizumab 8. Rituximab 9. Azatropina 10. Micofenolato 11. Prednisolona
Discapacidad	Puntaje en EDSS (expanded disability status scale)	Ordinal	Valor de la escala
Concentración de Vitamina D	Niveles séricos de 25(OH)D ng/ml. Deficiente(<20 ng/ml) Insuficiente (30 ng/ml) Suficiente(30-100ng/ml).	Nominal	1.Suficiente 2.deficiente 3.insuficiente

Nombre	Definición	Escala	Codificación
Número de recaídas	Recaídas en el último año. Recaída definida como nuevo síntoma o empeoramiento de un síntoma establecido, que requiere manejo en hospitalización.	Razón	Número
Bandas oligoclonales	Presencia de oligoclonales en líquido cefalorraquídeo	Nominal	0. Ausente 1. Presente
Anticuerpos NMO	Presencia de anticuerpos NMO séricos	Nominal	0. Ausente 1. Presente

4.7 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

Control de errores y sesgos:

- Selección: Se tomaron solo los pacientes con diagnóstico confirmado por Neurólogo y con toma de niveles séricos fuera de las recaídas.
- Información: todas las medidas como son: niveles de vitamina D, peso y puntaje en la escala de discapacidad se corroboró ya sea con la evaluación o con el laboratorio directamente.
- Sesgos de Confusión: Los pacientes que ya venía tomando suplencia de vitamina D y no tenían niveles de vitamina D, se le indico no

tomar la vitamina D por 2 semanas y posterior se midió los niveles.

4.8 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

4.8.1 Proceso de obtención de la información.

Si el paciente asistió a consulta externa Fundación Cardioinfantil o IPS Clínicos con diagnóstico confirmado de EM, NMO o espectro de NMO: se revisó si tenía niveles de vitamina D, tomados durante el año de la valoración para el estudio, no durante la recaída y se registró su valor. Si el paciente ya venía tomando suplencia de vitamina D y no tenían niveles de vitamina D, se le indico no tomar la vitamina D por 2 semanas y posterior se midió los niveles. Los pacientes que no tenían niveles y no estaba tomando suplencia, se hizo la medición de los niveles.

En Mederi se revisó la base de datos entre enero del 2014 a mayo de 2016 de pacientes con diagnóstico confirmado de EM, NMO o espectro de NMO y se buscó si tenían niveles de vitamina D. Los pacientes que no lo tenían registrado, fueron contactados para invitarlos a participar y así hacer la medición.

En todos los centros, una vez esté incluido el paciente, se les explicó a los pacientes acerca del estudio, se firmó consentimiento informado y posteriormente en la misma consulta el médico

investigador llenó un cuestionario, solicitando datos como edad, sexo, puntaje en EDSS, número de recaídas de la enfermedad en el último año, presencia de bandas oligoclonales y anticuerpos NMO en, tiempo de exposición al sol, tipo de piel, uso de filtro solar e IMC.

La concentración de 25(OH)D fue informada en ng/ml, en los casos que no fue así se hizo la conversión respectiva. Los estándares para la toma de niveles de vitamina D eran iguales en las dos instituciones y contaban con la certificación nacional.

En los casos que los niveles de Vitamina D tenían un valor menor de 30 ng/ml de concentración y que no estaba recibiendo suplencia, se aconsejó al equipo médico dar suplencia de vitamina D oral con vitamina D (colecalfiferol) 1000 UI día.

4.9 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.

Se creó una base de datos en Excel versión 2017, que incluía el registro del paciente, datos personales, y las variables del cuestionario. El procesamiento de la información se realizó usando los paquetes estadísticos SPSS versión 22

En la descripción de las variables de tipo cualitativo se utilizó distribuciones de frecuencia y distribuciones porcentuales. En las variables de tipo cuantitativo medidas de tendencia central como el promedio, la mediana y la moda, y medidas de variabilidad y dispersión como el rango, la varianza y la desviación estándar y sus respectivos coeficientes de variación para medir la homogeneidad de los datos.

Se hizo un análisis bivariado para determinar si la variable cualitativa dependiente déficit de vitamina D (presencia/ausencia) es modificada por variables independientes que son las variables clínicas (positividad de bandas oligoclonales y anticuaporina) y variables independientes relacionadas con la síntesis de vitamina (exposición solar, filtro solar, actividad laboral, horas de exposición al sol) determinan la presencia o ausencia de vitamina D.

También se realizó un análisis bivariado para determinar si la variable cualitativa dependiente déficit de vitamina D (presencia/ausencia) modifica la discapacidad.

Para estos análisis bivariados, las variables cualitativas se analizaron usando test de X^2 . Para variables cuantitativas, se realizó la prueba de normalidad. Si tenían distribución normal se

analizaron mediante la prueba t Student. En aquellas con distribución no normal, se realizó la prueba U-MannWhitney. Para las variables cualitativas una politómicas, se hizo una Anova paramétrica (prueba F) y cuando se requería, una anova no paramétrica (Prueba H de Kruskal Wallis).

Finalmente se hizo un modelo de regresión logística, con las variables que en el análisis anterior obtengan un valor $p < 0,1$. En caso de no encontrar una variable con la p indicada, se tomarán las variables que en literatura ya están exploradas. La adecuación de los modelos logísticos se evaluó mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Posteriormente se analizó la significación de los coeficientes beta y se consideró útil alguna variable, aún cuando esta no fuera significativa al 5%, se mantuvo en el modelo. Se muestra el R^2 de Nagelkerke que explica la proporción de la varianza de la variable dependiente explicada por las variables predictoras.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este es un estudio con riesgo mínimo de acuerdo con lo establecido en la resolución 008430 de 1993 (“Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”) del Ministerio de Salud. El estudio sigue los lineamientos jurídicos y éticos del país y también aquellos contemplados en la última modificación (Edimburgo, Escocia, octubre de 2000) de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (“Principios éticos para la investigación que involucra sujetos humanos”).

El protocolo fue presentado y aprobado en el comité de ética y de investigaciones de la Fundación Cardioinfantil y Mederi.

Los pacientes firmaron consentimiento informado y todos los datos se manejaron con confidencialidad.

6. RESULTADOS

Un total de 111 pacientes con enfermedades desmielinizantes fueron evaluados y se determinaron los niveles de 25(OH)D, en algún momento de su enfermedad, pero no en recaída. La edad promedio de la población fue 39.1 ± 11.1 con un rango de edad de 23 – 68 años; 41 – 45 años; 40 – 65 años; 25 – 49 años y 31 – 75 años en EMRR, EMPP, EMSP, NMO y espectro NMO respectivamente.

En el momento de la valoración el 88.3% de los pacientes estaba recibiendo algún tratamiento modificador de la enfermedad. Todos los datos demográficos y clínicos se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con enfermedades desmielinizantes.

Características	n= 111 n (%)
Sociodemográficas	
Edad \bar{X} (DE) años	39.3 (11.1)
Sexo (femenino)	76 (68.5)
Oficio	
Oficina	73 (65.8)
Hogar	38 (34.2)
Relacionadas con la enfermedad	
Tipo de enfermedad	
EM RR	79 (71.2)
EM PP	2 (1.8)
EM SP	8 (7.2)
NMO	6 (5.4)
SNMO	16 (14.4)
Años con la enfermedad \bar{X} (DE)	3.5 (2.7)
Tipo de tratamiento	
<i>Esclerosis Múltiple</i>	
Betaferon	21 (18.9)
Rebif	20 (18.0)
Fingolimod	15 (13.5)
Teriflunomida	10 (9.0)
Acetato de Glatiramer	8 (7.2)
Avonex	4 (3.6)
Natalizumab	2 (1.8)
<i>Neuromielitis óptica</i>	
Rituximab	15 (13.5)
Azatropina	2 (1.8)
Micofenolato	1 (0.9)
<i>Sin tratamiento</i>	13 (11.7)
Puntaje en EDSS	
< 6.0	98 (88.3)
>6.0	13 (11.7)
BOG/Anticuaporina(+)	99 (89.2)
Relacionados con los niveles de Vitamina D	
Índice de masa corporal \bar{X} (DE)	24 (2.91)
Tipo de piel	
Tipo I	2 (1.8)
Tipo II	52 (46.8)
Tipo III	37 (33.3)
Tipo IV	17 (15.3)
Tipo V	3 (2.7)
Uso de bloqueador (Sí)	31 (27.9)
Exposición solar (>60 minutos/día)	14 (12.6)

EM RR: Esclerosis Múltiple recada remisión; EMPP: Esclerosis Múltiple primaria progresiva; EMSP: Esclerosis Múltiple secundaria progresiva; NMO: Neuromielitis óptica; SNMO: Sigla en inglés, espectro Neuromielitis óptica. BOG: bandas oligoclonales.

En el momento de la valoración ningún paciente estaba recibiendo suplencia de vitamina D.

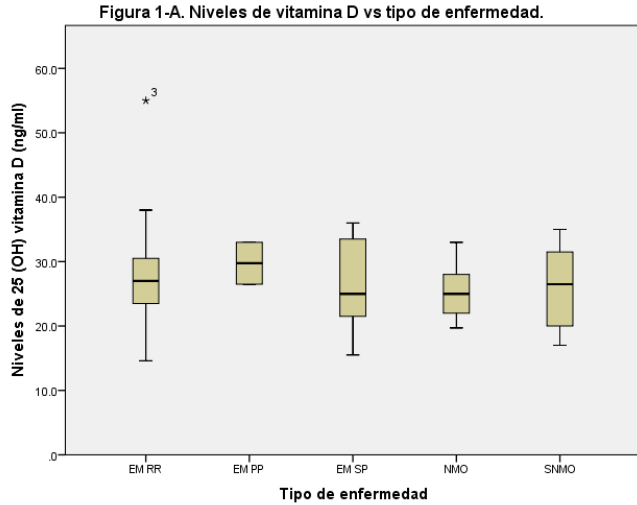
Los niveles de 25(OH)D estaban reportados en ng/ml. Niveles en rango suficiente, considerado como mayor a 30 ng/ml, insuficiente (21 – 29 ng/ml) y deficiente (< 20 ng/ml), por lo tanto, rangos por debajo de 30ng/ml, fue considerado hipovitaminosis D.

Dentro de los pacientes con estas enfermedades, se encontró que el 71% tenía déficit de vitamina D, con un nivel en promedio de 26.8 ± 6.1 ng/ml.

Al analizar los niveles por cada una de las enfermedades, en más del 50% (excepto EMPP) de los pacientes, tenían niveles por debajo de 30 ng/ml (Figura 1-A).

No se encontró diferencias entre el déficit de vitamina D según grupos de edad, puntaje de EDSS (Figura 1-B y C).

Figura 1. Niveles de 25 (OH) vitamina D según enfermedad, EDSS y edad.



EMRR: Esclerosis Múltiple recaída remisión; EMPP: Esclerosis Múltiple primaria progresiva; EMSP: Esclerosis Múltiple secundaria progresiva; NMO: Neuromielitis óptica; SNMO: Sigla en inglés, espectro Neuromielitis óptica.

Figura 1-B. Niveles de vitamina D vs edad.

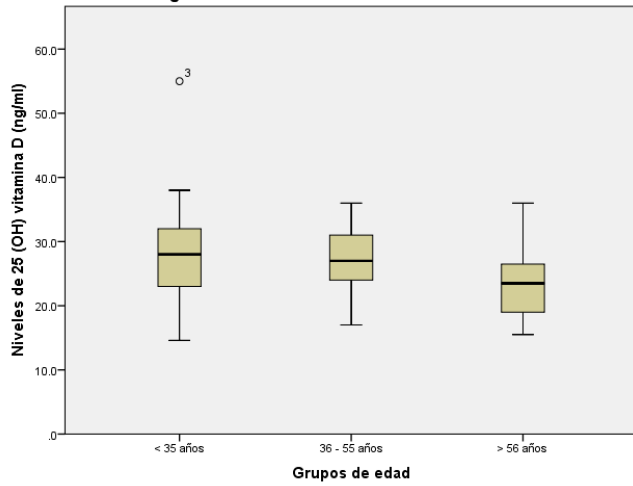
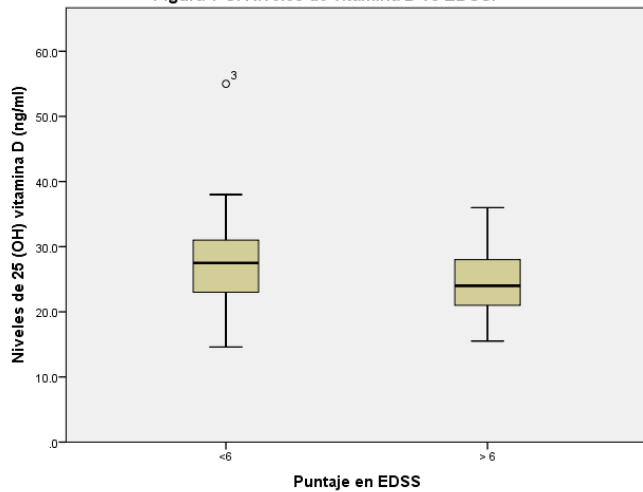


Figura 1-C. Niveles de vitamina D vs EDSS.



Cuando se realizó un análisis bivariado con cada una de las variables clínicas y características relacionadas con la síntesis de vitamina D, no se encontró asociación estadísticamente significativa (Tabla 2), por lo que para realizar el modelo de regresión logística se seleccionaron variables predictoras que otros estudios ya habían sido reconocidas como tales. Se hizo un análisis estratificado y multivariante. (Tabla 3)

Tabla 2. Asociación de déficit de vitamina D con variables clínicas de la enfermedad y variables relacionadas con los niveles de vitamina D

Variable	Niveles de Vitamina D (<30 ng/ml)		OR	p	I.C 95%
	SI N= 79 n (%)	NO N=32 n (%)			
Sexo Masculino Femenino	26 53	9 23	0.79	0.62	(0.32 – 1.96)
Edad Media (DE)	39.5 (11.3)	39.5 (10.6)		0.92	(-4.41 – 4.86)
Tipo de enfermedad Esclerosis Múltiple Neurromielitis óptica	63 16	26 6	1.1	0.85	(0.38 – 3.12)
Años con la enfermedad	3.62 (2.83)	3.28 (2.47)		0.55	
Puntaje EDSS <5 >6	68 11	30 2	2.4	0.34	(0.50 – 11.6)
Marcadores negativos positivos	7 72	5 27	1.90	0.32	(0.55 – 6.51)
Tratamiento con modificador Sin modificador	72 7	26 6	2.37	0.19	(0.73 – 7.71)
Exposición al sol <60 minutos >60 minutos	70 9	27 5	0.69	0.54	(0.21 – 2.25)
Uso de bloqueador NO SI	54 25	26 6	2.00	0.17	(0.73 – 5.48)
Tipo de piel Tipo I y II Tipo III, IV, V	36 43	18 14	1.5	0.30	(0.67 – 3.51)
Índice de masa corporal No obesidad Obesidad	71 8	29 3	1.08	1.0	(0.27 – 4.39)

Ninguna de las variables ingresadas en el modelo fueron estadísticamente significativas para determinar los niveles de vitamina D o asociación con la enfermedad (Tabla 3). En la validación del

modelo, la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow, ($p=0.69$) y un R^2 Nagelkerke 7%

Tabla 3. Análisis Multivariado niveles de vitamina D y variables clínicas.

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
EDSS	.693	1.272	.296	1	.586	1.999
Enfermedades	-.049	.705	.005	1	.944	.952
Tipo de piel	.747	.552	1.834	1	.176	2.111
Oficio	-.343	.690	.246	1	.620	.710
Grupo de edad.	.341	1.359	.063	1	.802	1.406
Constant	.751	.781	.924	1	.336	2.118

7. DISCUSIÓN

La hipovitaminosis D se ha estudiado como un posible factor de riesgo para esclerosis múltiple y neuromielitis óptica (2). La mayoría de los estudios son de tipo corte transversal, con diferente número de pacientes y los resultados son diversos, algunos encontrando el déficit como un factor de progresión y relación con EDSS, mientras que en otros no hay esta asociación, sin embargo, los datos son de diferentes poblaciones, a distintas latitudes y estaciones por lo que surge la pregunta de si los factores que influyen en la hipovitaminosis varían según raza/etnicidad.

Este estudio, con pacientes de EM y espectro NMO que viven a una latitud de Bogotá (4°36.5826' N), se encontró que el 71% tenía déficit de vitamina D, con un promedio de 26.8 ± 6.1 y no se encontraron diferencias en los valores por enfermedad, edad ni puntaje en EDSS

Es claro que la principal fuente de vitamina D en la mayoría de personas es la exposición de la piel a la luz solar y depende de la latitud, estación climática y hora del día, sin embargo, la efectividad de la síntesis cutánea de vitamina D₃, está determinada por la pigmentación de la piel, dado que la melanina absorbe eficientemente los rayos UVB, actuando

como protector solar (12, 15). Cuando personas de raza negra y caucásicos fueron expuestos a la misma cantidad de radiación solar simulada, se encontró una pequeña cantidad de vitamina D3 en la sangre de las personas de raza negra, comparado con los niveles significativamente mayores en las personas caucásicas (14, 15). La población evaluada en este estudio, más del 60% tenían piel oscura (III a V). Para las personas con piel tipo II con menos pigmentación se espera que sea menor de 0.8%. Se ha demostrado que la conversión epidérmica de vitamina D3 es 5-10 veces más eficiente en personas con piel tipo II que en personas con piel altamente pigmentada como la tipo V (13- 15).

Además del tipo de piel, otros factores que pueden alterar la producción cutánea de vitamina D3, es el uso de bloqueador y la edad: una persona de 70 años o más, produce menos del 30% de vitamina D cuando se expone a la misma exposición solar que una persona joven; es decir una persona de 70 años, produce la cuarta parte menos que un joven de 20 años (17 - 19).

Aunque la población evaluada en este estudio, está bajo una menor latitud y por lo tanto una estación climática similar a lo largo del año (por lo cual no están sometidos a estación de invierno) y con un bajo uso de bloqueador (27%), se esperaba tener menor prevalencia de déficit, sin embargo, el 50%

de los pacientes tienen piel oscura), hay un importante grupo de edad mayor de 55 años, con una baja exposición (12% tienen exposición de 60 minutos al día) y adicionalmente, el 65% permanece la mayor parte del tiempo en sitios cerrados (edificios, etc), factores que podrían explicar por qué hay hipovitaminosis D.

Estos resultados son similares a los encontrados en estudios con sujetos expuestos a un clima templado y latitud alrededor del trópico de capricornio entre 18 y 30° sur, de América Latina, con una prevalencia similar de hipovitaminosis entre sanos (29.71 ± 8.28) y pacientes con esclerosis múltiple (29.63 ± 8.08) (36, 37).

Cuando se ha documentado este déficit de vitamina D en pacientes con enfermedades desmielinizantes, ha sido en países de mayor latitud, donde hay una diferencia de los niveles de acuerdo a las estaciones, (el estudio Brasileño de Becker J, encontraron esta diferencia con sujetos sanos pero solo en invierno, (24.05 ± 7.47 vs 26.56 ± 8.01)) y una relación con mayor número de recaídas, evolución de la enfermedad y relación con algunos parámetros de resonancia magnética (38, 39).

En nuestro estudio no encontramos diferencia significativa entre la hipovitaminosis y años con la enfermedad desmielinizante ($p=0.55$) ni con la

severidad de la enfermedad determinada por puntaje de EDSS ($p=0.34$), así como tampoco, factores que puedan influir en su prevalencia (tiempo de exposición, uso de bloqueador, tipo de piel), los cuales han sido estudiados en otros estudios (9, 10, 29).

Por lo tanto, a pesar de las investigaciones hasta la fecha publicadas (30), no hay todavía una evidencia de un claro papel de la vitamina D en el resultado de la enfermedad; de hecho, la vitamina D puede ser encontrado como marcador en varias enfermedades, más que la causa de estas y su papel podrá ser diferente de acuerdo a la latitud, por lo que hacen falta estudios para determinar si los rangos establecidos de déficit es igual para todas las razas y cuál es el valor ideal de acuerdo a la enfermedad.

Este es el primer estudio en nuestra ciudad, con un tamaño de muestra superior a 20 pacientes, donde detectamos las cifras de niveles de vitamina D en pacientes con estas enfermedades. Es importante, tener en cuenta que posiblemente no se puede extrapolar los datos a las demás ciudades del país, dado las diferencias ambientales.

Nuestro estudio tiene limitaciones principalmente relacionadas con el diseño del estudio (corte transversal), no contamos con todos los datos de comportamientos relacionados con la exposición

solar como áreas de piel expuestas o alimentación y una relativa pequeña muestra sin sujetos control, por lo cual se requieren hacer estudios prospectivos en nuestra población para controlar estas variables.

En conclusión, hay una alta prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con enfermedades desmielinizantes, sin asociación con las variables clínicas de estas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alharbi FM. Update in vitamin D and multiple sclerosis. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015;20(4):329-35.
2. Amezcua L, Chung RH, Conti DV, Langer-Gould AM. Vitamin D levels in Hispanics with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2012;259(12):2565-70.
3. Tuzun E, Kucukhuseyin O, Kurtuncu M, Turkoglu R, Yaylim I. Reduced serum vitamin D levels in neuromyelitis optica. *Neurol Sci*. 2015;36(9):1701-2.
4. Papais-Alvarenga RM V, Carra A, Castillo ISd, Florentin S, Diaz de Bedoya FH, et al. Central Nervous System Idiopathic Inflammatory Demyelinating Disorders in South Americans: A Descriptive, Multicenter, Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0127757.
5. Wingerchuk DM BB, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, et al. . International consensus diagnostic

criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;14(85):177-89.

6. Holick MF SQ, Liu WW, Chen TC. . The vitamin D content of fortified milk and infant formula. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42. .

7. Favus EMJ. Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications In: *Primer on the of minerol metabolism* third edition. Philadelphia. New York.: Lippincott. Raver, .

8. Reichel H. KH, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1889;320::981-91.

9. Chen TC CF, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, Martinello S, Berkowitz R, Holick MF. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. 2007;15(460(2)):213-7.

10. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):599-612.

11. Tian XQ CT, Matsuoka LY, et al. Kinetic and thermodynamic studies of the conversion of previtamin D3 in human skin. *J Biol Chem* 1993;268:14888-92.

12. Tian XQ CT, Lu Z, et al. . Characterization of the translocation process of vitamin D3 from the skin into the circulation. *Endocrinology*. 1994;135:655-61.

13. MF H. The Cutaneous Photosynthesis of Previtamin D3: A Unique Photoendocrine system. . *J Invest Dermatol* 1981;76:51-8.
14. Malvy DJ1 GC, Preziosi P, Galan P, Chapuy MC, Maamer M, Arnaud S, Meunier PJ, Hercberg S, Tschachler E. Relationship between vitamin D status and skin phototype in general adult population. *Photochem Photobiol.* 2000;71(4):466-9.
15. Clemens TL HS, Adams JS, et al. . Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D3. . *Lancet* 1982;1:74-6. .
16. Matsuoka LY IL, Worstman J., et al. Sunscreen suppresscutaneous vitamin D3 synthesis. . *J Clin Endocrinol Metab* 1987(64):1165-8.
17. Need H. MA, Horowitz H., et al. Effects of skin thickness age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr* 1993;58::882-5.
18. MacLaughlin J. HM. Again decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. . *J Clin Invest* 1985;76:1536-8.
19. MF. H. Vitamin D: New horizons for the 21st century. . *Am J Clin Nutr* 1994;;60:619- 30.
20. Ohyma Y. NMEGea. Structural characterization of the gene encoding rat 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase. . *Biochemistry* 1993;32:76-82.

21. WL. M. Genetics of vitamin D biosynthesis and its disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;15 95-109.
22. Ohyma Y. NM, Okuda K. . Cloning and expression of cDNA encoding 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase. *FEBS Letters* 1991;278:195-8.
23. Porojnicu AC LZ, Robsahm TE, Berg JP, Dahlback A, Moan J. . Changes in risk of death from breast cancer with season and latitude: sun exposure and breast cancer survival in Norway. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102(3):323-8.
24. Guinot C MD, Preziosi P, Galan P, Chapuy M, Maamer M, et al. . Vitamin D concentrations in blood and skin phototype in a general adult population in France. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127(12):1073-6.
25. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Leong A, et al. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med*. 2015;12(8):e1001866.
26. Mandia D FO, Nosari G, Montomoli C, Zardini E, et al. Environmental Factors and Multiple Sclerosis Severity: A Descriptive Study *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11:6417-32.
27. A. A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(12s):3-9.
28. Eskandari G GM, Yekaninejad MS, Sahraian MA, Gorji R, et al. *Iran J Neurol* 2015 Comparison of serum vitamin D level in multiple sclerosis

patients, their siblings, and healthy controls 2015;14(2):81-5.

29. Min JH, Waters P, Vincent A, Cho HJ, Joo BE, Woo SY, et al. Low levels of vitamin D in neuromyelitis optica spectrum disorder: association with disease disability. *PLoS One*. 2014;9(9):e107274.

30. James E, Dobson R, Kuhle J, Baker D, Giovannoni G, Ramagopalan SV. The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *Mult Scler*. 2013;19(12):1571-9.

31. Fitzgerald KC, Munger KL, Kochert K, Arnason BG, Comi G, Cook S, et al. Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b. *JAMA Neurol*. 2015:1-8.

32. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, et al. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 854–858.

33. Armas LA, Hollis BW and Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387–5391.

34. Shayganejad V, Janghorbani M, Ashtari F, et al. Effects of adjunct low-dose vitamin d on relapsing-remitting multiple sclerosis progression: preliminary findings of a randomized placebo-

controlled trial. *Multiple Sclerosis International* 2012; 2012: doi:10.1155/2012/452541

35. Burton JM, Kimball S, Vieth R, et al. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 1852–1859.

36. Fragoso YD, Adoni T, Alves-Leon SV, Apostolos-Pereira SL, Arruda WO, et al. No correlation was observed between vitamin D levels and disability of patients with multiple sclerosis between latitudes 18° and 30° South. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017 Jan;75(1):3-8

37. Becker J, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Talim N, Vidaletti T, de Paula Corrêa M⁵. Hypovitaminosis D association with disease activity in relapsing remitting multiple sclerosis in Brazil. *J Neurol Sci.* 2016 Apr 15;363:236-9.

38. E. Thouvenot, M. Orsini, J.P. Daures, W. Camu. Vitamin D is associated with degree of disability in patients with fully ambulatory relapsing–remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 22 (3) (2015) 564–569.

39. A. Ascherio, K.L. Munger, R. White, K. Köchert, K.C. Simon, C.H. Polman, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression, *JAMA Neurol.* 71 (3) (2014) 306–314.